

(19)

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020030064986 A
(43)Date of publication of application: 06.08.2003

(21)Application number: 1020020005090
(22)Date of filing: 29.01.2002
(30)Priority: ..

(71)Applicant: AMOREPACIFIC CORPORATION
HAN, SANG HUN
JANG, I SEOP
KANG, BYEONG YEONG
KANG, HAK HUI
KIM, HAN GON
KIM, JIN HAN
LEE, EUN YEONG
PARK, JI EUN
SIM, JONG WON

(51)Int. Cl A61K 7/00

(54) NANOEMULSION USING LIPOPEPTIDE-BASED CO-SURFACTANT AND COSMETIC COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(57) Abstract:

PURPOSE: A nanoemulsion containing one or more oils or physiologically active effective ingredients within nanoemulsion particles using lecithin as a main surfactant and lipopeptide-based anionic surfactants as a co-surfactant is provided. The nanoemulsion has excellent transdermal absorption and efficacy on the stratum corneum of the skin, low irritation and long-term stability and thus can be effectively used in the manufacture of a cosmetic composition. CONSTITUTION: The nanoemulsion is characterized in that it is manufactured by using phospholipid as a main surfactant and lipopeptide-based anionic surfactants as a co-surfactant and then collecting one or more oils or physiologically active effective ingredients within nanoemulsion particles. The nanoemulsion has 0.1 to 20% by weight of phospholipid and 0.005 to 5% by weight of anionic surfactants such as surfactin, based on the total weight of the nanoemulsion. The phospholipid is lecithin or lecithin derivatives extracted from plants and has 12 to 24 fatty acid chains.

copyright KIPO 2003

Legal Status

Date of request for an examination (20020129)

Notification date of refusal decision ()

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20040924)

Patent registration number (1004521650000)

Date of registration (20041001)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent ()

Number of trial against decision to refuse ()

Date of requesting trial against decision to refuse ()

Date of extinction of right ()

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.7
A61K 7/00

(11) 공개번호 특2003-0064986
(43) 공개일자 2003년08월06일

(21) 출원번호 10-2002-0005090
(22) 출원일자 2002년01월29일

(71) 출원인 주식회사 태평양
서울 용산구 한강로2가 181

(72) 발명자 박지은
서울특별시 강남구 도곡동 902-58

장병영
서울특별시 서초구 반포4동 미도아파트 308동 1503호

김진한
서울특별시 강남구 도곡2동 개포한신아파트 6동 906호

이은영
경기도 용인시 기흥읍 상갈리 금화마을 310동 803호

심종원
서울특별시 서초구 반포동 주공2단지 아파트 217동 202호

김한곤
경기도 수원시 팔달구 우만동 29우 만주공아파트 203동 902호

한상훈
경기도 수원시 장안구 율전동 276-3

강학회
경기도 성남시 분당구 구미동 무지개마을 대림아파트 111동 2501호

장이섭
경기도 용인시 수지읍 풍덕천리 703동 보아파트 102동 1104호

(74) 대리인 윤동열
이선희

심사청구 : 있음

(54) 리포펩티드계 보조 계면활성제를 이용한 나노에멀젼 및 이를 함유하는 화장료 조성물

요약

본 발명은 리포펩티드계 보조 계면활성제를 이용한 나노에멀젼 및 이를 함유하는 화장료 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 인지질, 특히 레시틴을 주 계면활성제로 사용하고 리포펩티드계 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제로 사용하여 입자 내부에 하나 이상의 오일 또는 생리활성 유효성분을 함유하고 있는, 입자지름이 10~100nm인 나노에멀젼 및 이를 함유하는 화장료 조성물에 관한 것이다.

책임여

인지질*레시틴*리포펩티드*보조계면활성제*나노에멀젼*수르파틴*화장료

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 리포펩티드계 보조 계면활성제를 이용한 나노에멀젼 및 이를 함유하는 화장료 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 인지질, 특히 레시틴을 주 계면활성제로 사용하고 리포펩티드계 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제로 사용하여 입자 내부에 하나 이상의 오일 또는 생리활성 유효성분을 함유하고 있는, 입자크기가 10~100nm인 나노에멀젼 및 이를 함유하는 화장료 조성물에 관한 것이다.

나노에멀젼은 수중 유형 에멀젼이며, 에멀젼의 입자크기는 보통 10~100nm이다. 입자 크기가 100nm 이하인 나노에멀젼은 크기가 1 μm 이상인 매크로에멀젼에 비하여 입자들이 충력의 영향을 적게 받는다. 이로 인해서, 유화입자 사이의 운동은 확산운동 위주의 브라운 운동을 따르게 되어 일반 매크로에멀젼의 안정도에 영향을 미치는 크리밍 현상이나 침전 현상은 별로 나타나지 않으나, 입자와 입자 사이의 상호작용에 의한 응집(coalescence) 혹은 입자 크기의 다양화에 의한 용해도 차이로 생기는 오스트왈드 라이퍼닝(Ostwald ripening)에 의해 불안정화가 나타나게 된다.

나노에멀젼을 제조하는 방법으로는 인산 지방 에스테르를 이용한 나노에멀젼(미국특허 제 5,753,241), 글리세롤 지방 에스테르를 이용한 나노에멀젼(유럽특허 제 1 010 416 A1), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드 블록 공중합체를 이용한 나노에멀젼(국내 공개특허(A) 제 99-57227), 에톡실화 지방 에스테르 또는 에톡실화 지방 에스테르를 이용한 나노에멀젼(유럽특허 제 1 016 453 A), 수크로즈 에스테르 혹은 수크로즈 에테르를 이용한 나노에멀젼(유럽특허 제 1 010 413 A1)이 알려져 있고, 주로 경피흡수 촉진제로 알려져 있는 유기용매, 계면활성제, 혹은 저급 지방산 등을 첨가하는 방법이 있는데, 화장료 및 의약품 외용제에 적용할 수 있는 유기용매의 종류와 함량이 규제되어 있고, 또한 경피흡수 촉진효과가 있는 대부분의 유기용매, 계면활성제, 저급 지방산 등은 각질층의 구조를 파괴함으로써 피부 자극을 유발하는 경우가 많다는 점에서 문제가 되어왔다.

이와는 달리, 인지질류, 특히 레시틴을 계면활성제로 사용하여 제조한 나노에멀젼은 각질층 지질의 유동성을 증가시켜 약물 또는 유효성분의 피부흡수율을 증가시키고 [*Journal of Controlled Release*, 58(1999):207-214] 피부 자극이 적어 경피흡수 시스템으로 각광받고 있으나 [*PSIT* Vol.3, No.12(2000):417-425], 인지질 단독으로는 나노에멀젼의 장기 안정도를 유지하기가 어려운 단점이 있어왔다.

이러한 문제를 해결하고 인지질로 구성된 나노에멀젼의 안정도를 향상시키기 위하여 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제(co-surfactant)로 사용하여 계면막에 형성된 음전하에 의한 정전기적 반발력(electrostatic repulsion)을 유도하면, 나노입자간의 전기적 반발력에 의하여 입자간의 응집이나 오스트왈드 라이퍼닝 현상을 방지할 수 있다. 대표적인 음이온성 계면활성제로는 소듐도데실설페이트(Sodium Dodecyl Sulfate, SDS)와 소듐라우레스설페이트(Sodium Laureth Sulfate, SLES)가 있는데, 이들은 피부에 대하여 표피 지질 혹은 세포간 지질을 제거할 뿐만 아니라, 단백질을 변성시키고 세포에 독성을 끼치는 문제점이 있다. 특히, 피부 각질층의 대부분을 차지하는 캐라틴과 소수성 상호작용(hydrophobic interaction) 또는 이온성 상호작용(ionic interaction)을 통하여 결합할 수 있고, 캐라틴 체인과 결합하고 있는 계면활성제의 국성 부분 사이의 정전기적 반발력에 의하여 단백질의 변성을 유도하게 되어, 결국 이런 변화가 복합적인 피부 작용에 영향을 줌으로써 홍반이나 부종과 같은 피부 자극을 야기한다고 알려져 있다[*J. Soc. Cosmet. Chem.*, 48(1997):253 -274].

이와 같이, 종래의 기술로 인지질을 함유하는 나노에멀젼을 제조하기 위해서는 피부에 자극이 심하고 부작용을 야기하는 보조 계면활성제를 과량 사용할 수 밖에 없었고, 이로 인하여 피부에 도포시 끈적이는 사용감이 나타나거나, 피부 자극이 유발되는 단점이 있어 왔다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에, 본 발명자들은 나노에멀젼을 피부에 도포하였을 때 피부 안전성이 우수하면서 경피흡수 촉진효과가 뛰어난 나노에멀젼 입자를 제조하기 위하여, 피부자극이 적고 경피총의 유동성을 향상시키는 효과가 있는 인지질류, 특히 레시틴을 이 용하여 제조한 나노에멀젼의 물리화학적 안정도를 향상시킴과 동시에 제형 내에 피부 친화도가 높으면서 피부에 대한 자극이 거의 없는 리포펩티드계 음이온성 계면활성제, 보다 상세하게는 고초균으로부터 제조된 환상 구조의 수르파틴(surfactine)을 보조 계면활성제(co-surfactant)로 첨가하여 나노에멀젼 입자간의 정전기적 반발력을 증가시키고 입자를 작게 함으로써 나노에멀젼의 물리화학적 안정도를 향상시킬 뿐만 아니라, 경피흡수 촉진이 우수하면서도 피부 부작용을 최소화시킨 나노에멀젼을 제조할 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 인지질, 특히 레시틴을 주 계면활성제로 사용하여 제조하는 나노에멀젼에 리포펩티드계의 음이온성 보조 계면활성제, 보다 상세하게는 환상의 고초균으로부터 생성된 수르파틴을 사용하여 안정화시킴으로써 경피흡수 촉진 효과가 우수하고 물리화학적 안정도가 뛰어나며 피부에 대한 자극이 최소화된 나노에멀젼 및 이의 제조방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 제조한 나노에멀젼을 함유하는 화장료 조성물을 제공하는 데 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 인지질, 특히 레시틴을 주 계면활성제로 사용하고 리포펩티드계의 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제로 사용하여 나노에멀젼 입자 내부에 하나 이상의 오일 또는 생리활성 유효성분을 포집하고 있는 나노에멀젼을 제조함을 특징으로 한다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼의 입자는, 그 지름이 10~100nm, 바람직하게는 30~60nm이며, 반투명한 수중 유형의 제형이다.

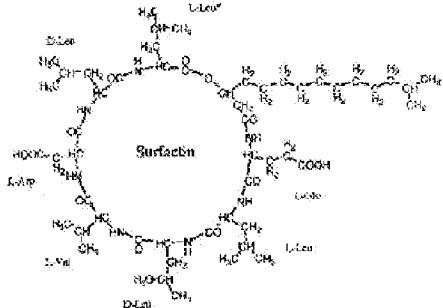
본 발명에서 주 계면활성제로 사용하는 인지질, 특히 레시틴은 그 물리화학적 성질에 있어서 특별한 제한은 없으며, 시중에서 구입하여 이용할 수 있다. 일반적으로 구입할 수 있는 레시틴은 식물, 특히 대두 혹은 계란에서 추출한 레시틴, 또는 탄소수가 12~24개인 지방산 사슬을 갖는 보다 경제한 인지질류, 즉 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨 및 기타 지방산과 이들의 혼합물이며, 경우에 따라 수 첨 반응에 의해 지방산 사슬의 불포화 이중 결합을 제거한 수첨 포화레시틴을 이용할 수 있다. 또한, 인지질로는 인지질 중 특정 성분의 함량을 높인 경제 인지질을 사용할 수 있다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼은 입자 내부에 생리활성 유효성분 또는 하나 이상의 오일을 함유한다. 본 발명의 나노입자의 내부에 포집되어 사용되는 생리활성 유효성분은 유용성 성분이어야 하는 것 외에 특별한 제한은 없으며, 그 종류 및 함량은 목적과 경우에 따라 조절이 가능하다. 이러한 생리활성 유효성분으로는 예를 들면, 다나졸(danazol), 할로페리돌(haloperidol), 푸로세미드(furosemid), 이소소르비드 디니트레이트(isosorbide dinitrate), 클로람페니콜(chloramfenicol), 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid), 코드인 포스페이트(codeine phosphate), 클로르프로마진 염산(chlorpromazine HCl), 아미트립틸린 염산(zmitriptyline HCl), 베라파밀 염산(verapamil HCl), 살파메토사졸(sulfamethoxazole), 카페인(caffeine), 시메티딘(cimetidine), 나트륨 디클로페낙(diclofenac Na), 조효소 Q10(Coenzyme Q10), 비타민 E 및 그의 유도체, 비타민 A 및 그의 유도체, 프로비타민 D3 및 그의 유도체, 우르솔릭 산(ursolic acid), 로스마리닉 산(rosmarinic acid), 18-베타-감초산(18beta-glycyrrhetic acid), 글라브리딘(glabridin), 알레우리틱 산(aleuritic acid), 폴리페놀(polyphenol), 에스컬린(esculin), 에피갈로카테킨 갈레이트((-) epigallocatechin gallate), 투메릭 산(turmeric acid), 진세노사이드(ginsenosides), 테트라 하이드로큐르큐미노이드(tetra hydrocurcuminoids), 센텔라 아시아티카(centella asiatica), 베타-카로틴(beta carotene), 아시아티코사이드(asianicoside), 파네솔(farnesol), 베타-시토스테롤(beta-sitosterol), 리놀레익 산(linoleic acid), 감마 리놀레닉애씨드(gamma linolenic acid), 레스베라트롤(resveratrol), 비네아트롤(vineatrol), 강코 빌로바(ginkgo biloba), 트리클로산(triclosan), 천연정유, 세라마이드, 스펭고신 등이 있다.

본 발명에서 사용되는 오일은 동물 또는 식물로부터 추출한 오일, 광물성 오일, 합성 오일 및 실리콘 오일과 이들의 혼합물에서 선택하여 사용할 수 있다.

본 발명에서는 나노에멀젼의 안정화 및 나노입자 크기의 조절을 위해서 인지질의 유화력을 보조하기 위한 보조 계면활성제로 리포펩티드계(lipopeptide) 음이온성 계면활성제, 보다 바람직하게는 고초균으로부터 생산된 환상 구조의 수르파틴(surfactine)의 나트륨 염 형태를 사용한다. 수르파틴은 미생물(*Bacillus subtilis*; 고초균)로부터 발효 공정에 의해 생산되는 생물계면활성제(biosurfactant)로서, 항혈액응고작용, 항암작용, 콜레스테롤 저하작용, 포스포디에스터라제 저해작용 및 항진균작용이 있는 것으로 알려져 있는데, 통상적으로 시중에서 판매되는 것을 구입하여 이용할 수 있다. 본 발명에서 이용한 수르파틴의 구조는 하기 화학식 1과 같다.

화학식 1



상기 본 발명 수르파틴의 일반적인 구조식은 $C_{53}H_{93}N_7O_{13}$ 이고, 질량분석기로 분석한 정확한 질량(exact mass)은 1035.68이고 분자량은 1036.36이며, 알킬 사슬의 탄소수는 12내지 17이다. L-Leu * 은 이소류신(isoleucine) 또는 발린(valine)으로 대체될 수 있다. 본 발명의 수르파틴은 탄소수 12~17개인 알킬 사슬 중 하나와 환상 구조의 웨პ티드 중 하나를 포함하며, 이러한 수르파틴 1몰은 나트륨 이온 1.5몰과 결합하여 염 형태로 존재한다.

상기 수르파틴은 나노에멀젼 총 중량에 대하여 0.005~5중량%, 바람직하게는 0.1~1중량%의 농도로 사용될 수 있다. 상기 수르파틴을 적절한 농도로 사용하면 각질 층의 각질세포 간극을 통과할 수 있는 60nm이하의 나노에멀젼을 제조할 수 있다.

본 발명의 나노에멀젼은 오일소구체 또는 나노에멀젼 입자의 계면막 강화를 위해, 식물에서 유래한 스테롤 및 유도체를 첨가하여 이용할 수 있다. 이러한 스테롤 및 그의 유도체로는 통상적으로 사용되고 있는 것을 이용할 수 있으며, 바람직하게는 대두 스테롤, PEG-5 평지씨(rapeseed) 스테롤 또는 카롤라 스테롤 등을 이용할 수 있다.

본 발명의 나노에멀젼은 오일 소구체 또는 나노 입자의 계면막 강화를 위해 다가 알콜을 첨가하여 이용할 수 있다. 이러한 다가 알콜로는 통상적으로 사용되고 있는 저급 알코올, 글리콜, 당으로부터 선택된 첨가제를 이용할 수 있으며, 바람직하게는 2-에틸-1,3-헥산디올을 첨가할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 인지질은 나노에멀젼 총 중량에 대하여 0.1~20중량%, 보다 바람직하게는 0.5~8.0중량% 함유하여 제조할 수 있다.

본 발명에 사용되는 생리활성 유효성분 또는 오일의 양에 대한 인지질을 포함한 계면활성제의 양은 첨가한 유효성분 또는 오일의 물리화학적인 성질에 따라 차이가 있으나, 유효성분 또는 오일의 양에 대하여 0.1~10배의 질량비로 첨가하여 사용하며, 더욱 바람직하게는 0.5~5배의 질량비로 첨가하여 사용할 수 있다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼은 나노에멀젼 총 중량에 대해 바람직하게는 2~30 중량%, 더욱 바람직하게는 5~20중량%의 오일상을 함유한다. '오일상의 양'은 계면활성제를 포함하지 않은 오일상 구성 성분의 총량을 의미한다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼은 수성상과 오일상을 20~70°C의 온도에서 교반하여 혼합한 후, 이를 500~2500 bar의 압력에서 균질화하여 제조할 수 있다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼은 첫째로, 피부 자극이 적고 각질층의 유동성을 증가시켜 약물 또는 생리활성 유효성분의 피부 흡수를 증가시키는 인지질, 특히 레시틴을 주(主) 계면활성제로 사용함으로써 유효성분의 경피흡수효과가 매우 뛰어나다. 두 번째로, 상대적으로 분자의 장기 안정도가 떨어지는 인지질 함유 나노에멀젼의 안정도를 향상

시키기 위하여, 리포펩티드계의 음이온성 계면활성제, 특히 수르파틴을 보조 계면활성제로 혼합하여 제조함으로써 나노에멀젼의 물리화학적 안정도가 매우 뛰어난다.

본 발명에서 제공하는 나노에멀젼을 함유하는 화장료의 제형에는 특별한 제한은 없으나, 피부, 점막, 두피 또는 모발 등에 사용할 수 있는 것으로서, 예를 들면 유연화장수, 영양화장수, 크림, 팩, 젤, 패치 등의 기초 화장료와 립스틱, 메이크업 베이스, 파운데이션 등의 색조 화장료, 샴푸, 린스, 바디클렌저, 치약, 구강 청정제 등의 세정료, 헤어 토닉, 젤, 무스 등의 정발제, 양모제, 염모제 등의 모발용 화장료 조성물의 제형으로 이용할 수 있다. 또한, 로션, 연고, 젤, 크림, 패취 또는 분무제와 같은 의약품 및 의약부외품 등으로 폭넓게 적용할 수 있다.

이하, 제조예 및 시험예를 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 하지만, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

제조예 1

일반 시중에서 용이하게 구입할 수 있는 대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨(rapeseed) 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기(homogenizer)로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기(Microfluidizer)를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

제조예 1

대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 수르파틴 0.1g(Aminofect, showa denko K.K.사 제조)을 포함하고 있는 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

제조예 2

대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 수르파틴 0.2g를 포함하고 있는 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

제조예 3

대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 수르파틴 1.0g를 포함하고 있는 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

제조예 4

대두 수첨 레시틴 5g, PEG-5 평지씨 스테롤 5g, 멜타토코페롤 6g, 올리브오일 14g, 2-에틸-1,3-헥산디올 2g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 수르파틴 0.6g을 포함하고 있는 증류수 155g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

<비교예 1~3>

대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 소듐도데실설페이트(SDS) 0.1g(비교예1), 또는 0.2g(비교예2), 또는 1.0g(비교예3)를 포함하고 있는 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

<비교예 4~6>

대두 수첨 레시틴 2g, PEG-5 평지씨 스테롤 1g, 올리브 오일 15g, 2-에틸-1,3-헥산디올 4g, 알코올 10g을 혼합하여 60°C에서 가온, 용해시킨 다음, 이를 미리 가열된 소듐라우레스설페이트(SLES) 0.1g(비교예4), 또는 0.2g(비교예5), 또는 1.0g(비교예6)을 포함하고 있는 증류수 167g과 혼합하여 일반 균질기로 3,000~6,000rpm에서 3분간 유화한 후, 고압균질기를 사용하여 1,000bar에서 1회 이상 재순환 처리한다.

시험예 1 : 수르팍틴과 SDS, SLES로 만들어진 나노에멀젼 안정도 비교

참조예 1, 제조예 1~3과 비교예 1~6에서 수득된 나노에멀젼의 평균 입자 크기를 측정하기 위하여 동적 레이저 광산란법(Dynamic light scattering, 기기 모델 Zetasizer 3000HS, Malvern, UK)을 이용하여 측정하였으며, 산란각은 90도로 고정하고, 온도는 25도로 유지하면서 측정하였다. 수역학적 입자직경은 콘틴(CONTIN) 방법에 의거하여 계산하였으며, 입자의 평균 크기(지름)는 Z-평균값을 기준으로 삼았다.

[표 1]

	참조예 1	제조예 1	제조예 2	제조예 3	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6
평균입자크기	152	84	72	51	146	143	130	143	139	121

표 1의 결과를 보면 수르팍틴은 적은 양으로도 나노입자의 크기를 100nm 이하로 작게 할 수 있음을 알 수 있으며, 같은 농도로 사용시 소듐도데실설페이트와 소듐라우레스설페이트에 비해 초기 입자크기를 더 작게 만들 수 있음을 알 수 있다. 참조예 1과 비교예 1, 2와 4, 5는 한달 저장에서 초기 외관보다 탁해지면서 분리 되었으나, 제조예 1, 2, 3과 비교예 3, 6은 안정하였다. 따라서, 음이온성 계면활성제를 적절하게 사용하였을 경우 나노에멀젼 안정도를 향상 시킬 수 있으며, 특히, 수르팍틴을 사용할 경우 적은 양으로도 장기 안정도가 우수한 나노에멀젼을 제조할 수 있다.

<제형 예 1 : 본 발명 나노에멀젼을 함유하는 유연화장수>

상기 제조예 4의 나노에멀젼을 함유하는 유연화장수의 처방을 하기 표 2에 나타내었다. 각 성분의 함량은 중량%를 기준으로 하였다.

[표 2]

성분명	제형 예 1	비교 제형 예 1
세토스테아릴 알코올	1.0	1.0
스쿠알란	7.0	7.0
폴리솔베이트 60	1.0	1.0
솔비탄모노스테아레이트	0.3	0.3
제조예 4	10.0	-
델타토코페롤	-	0.3
글리세린	3.0	3.0
트리에탄올아민	0.2	0.2
카르복시비닐폴리머	0.2	0.2
방부제	미량	미량
향료	미량	미량
증류수	to 100	to 100

표 2에서 제형 예 1은 나노에멀젼을 함유하는 제형이며, 비교 제형 예 1은 제형 예 1에 포함되어 있는 것과 동량의 델타토코페롤을 첨가한 것이다.

시험예 2 : 경피흡수 측정 시험

제형 예 1 및 비교 제형 예 1을 이용하여 경피흡수 시험을 수행하였다. 경피흡수실험을 위하여 8주령대의 웅성 무모 기니아 피그(strain IAF/HA-hrBP)를 이용하였다. 기니아 피그의 복부부위의 피부를 절취하여 프란스형 디퓨전 셀(Frans-type diffusion cells, lab Fine Instruments)에 장착하여 실험하였다. 프란스형 디퓨전 셀의 리셉터(receptor) 용기(5mL)에는 50mM 인산염 완충액(pH 7.4, 0.1M NaCl)을 넣어주었다. 디퓨전 셀은 32°C를 유지해주면서 600rpm으로 혼합, 분산시켜주었으며, 상기 제조한 제형 예 1 및 비교 제형 예 1을 사용하여 증류수에 0.3%(W/V)로 분산시킨 용액 50μL를 도너(donor) 용기에 넣어 주었다. 미리 예정한 시간에 따라 흡수 확산시켜주었으며, 흡수 확산이 일어나는 피부의 면적은 0.64cm²가 되게 하였다. 유효 성분의 흡수 확산이 끝난 후에는 에탄올 10mL로 피부 위에 남아있는 흡수되지 못한 유화물을 씻어주고, 텁 타입 호모게나이저(Polytron PT2100, Switzerland)를 사용하여 유효 성분이 흡수 확산되어 있는 피부를 갈아준 후, 피부내부로 흡수된 엘타토코페롤을 4mL의 메탄올을 사용하여 추출하였다. 이후, 추출액을 0.45μm 나일론 맴브레인(nylon membrane) 여과막을 사용하여 여과하고, 다음과 같은 조건의 HPLC 법으로 함량을 측정하였다.

[표 3]

	경과시간	
	12 시간	24 시간
제형 예 1	11.5	30.7
비교 제형 예 1	4.9	11.6

[주] 컬 럼 : ODS (150mm, 5micron)
 이동상 : 메탄올 100%
 유속 : 1mL/min
 검출파장 : 290nm

상기의 시험 결과를 살펴보면, 본 발명에 따른 나노입자를 함유하고 있는 제형이 함유하지 않는 제형보다 유효성분의 경피흡수 효과가 뛰어남을 알 수 있다.

시험예 3 : 인체 침포 시험

과거 피부자극에 과민반응을 보인 적이 없는 평균연령 24.8세의 건강한 여성과 남성 30명을 대상으로, CTFA Guideline(The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc. Washington, D.C. 20036, 1991)에 따라 다음과 같이 실시하였다. 먼저, 수르프тин(surfactin)과 소듐도데실설페이트(SDS), 소듐라우레스설페이트(SLES) 1% 수용액 각각과 제조예 1, 2, 3과 비교예 1~6을 각각 20μL씩 핀 챔버(Finn Chamber) 내에 적하시킨 후, 시험 부위인 전박 피부에 부착시키고, 마이크로 테일(micro tape)으로 고정시켰다. 침포는 24시간동안 도포하였으며, 침포를 제거한 후에는 마킹펜(marketing pen)으로 시험 부위를 표시하고, 침포 후 1시간 및 24시간 후에 각 시험 부위를 관찰하였다. 피부 반응을 하기 표 4와 같이 평가하여, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[표 4]

등급	기호	판정기준
0	-	무자극 (No visible reactions)
1	±	약자극 (Mild erythema)
2	+	강자극 (Intense erythema)
3	++	부종을 동반한 강자극 (Intense erythema with edema)
4	+++	수포, 부종을 동반한 강자극 (Intense erythema with edema and vesicle)

[표 5]

시험물질	반응이 나타난 피검자수(명)								평균 반응도 (n=30)	판정		
	24시간 후				48시간 후							
	±	+	++	+++	±	+	++	+++				
1% 수르팍틴	1								0.42	무자극		
1% SDS		2	5	4	2	4	5	2	30.0	강자극		
1% SLES	10	3			5				8.75	강자극		
제조예 1									0.00	무자극		
제조예 2									0.00	무자극		
제조예 3	1								0.42	무자극		
비교예 1	2	2			2				3.33	중자극		
비교예 2	3	4			5	1			7.50	강자극		
비교예 3	1	2	4	1	2	4	3		16.7	강자극		
비교예 4	3				1				1.66	경자극		
비교예 5	4	1			1				2.92	경자극		
비교예 6	6	2			2				5.00	강자극		

[주] 평균반응도 = $\frac{\sum(\text{등급} \times \text{반응별 응답자수})}{4(\text{최대등급}) \times 30(\text{전체피검자수}) \times 2(\text{총 검사횟수})} \times 100$

4(최대등급)×30(전체피검자수)×2(총 검사횟수)

무자극 범위: 평균 반응도 1 미만

경자극 범위: 평균 반응도 3 미만

중자극 범위: 평균 반응도 5 미만

강자극 범위: 평균 반응도 5 이상

상기 표 5로부터, 본 발명에 이용한 수르팍틴은 1% 수용액상에서 평균반응도 평가결과 0.42로 나타나, 일반적으로 무자극으로 판정하는 1보다 작으므로, 인체에 안전하다고 할 수 있으며, 수르趴틴을 포함하는 제조예 1, 2, 3의 경우도 무자극으로 판정이 되기에 본 발명에 따른 나노에멀젼은 피부에 안전한 조성물이라고 할 수 있다. 반면, 소듐도데실설페이트와 소듐라우레스설페이트의 1% 수용액은 피부에 심한 자극을 주는 강자극으로 판정되었으며, 이 두 물질을 포함하는 조성물 또한 피부에 자극을 보이는 것으로 판단할 수 있다.

발명의 효과

이상의 시험예 및 비교예를 통하여 설명한 바와 같이, 레시틴 또는 인지질을 주 계면활성제로 사용하고, 피부 안전성이 우수한 음이온성 계면활성제인 수르팍틴을 보조계면활성제로 사용하여 제조한 본 발명 나노에멀젼은 그 입자 크기가 100nm 이하로 작아 피부 각질층에 대한 유효성분의 경피흡수 효과가 매우 뛰어나고, 피부에 대한 자극이 적으며, 입자의 장기안정도가 우수하여 다량의 오일과 생리활성 유효성분을 함유할 수 있는 등 매우 뛰어난 효과가 있으므로, 이를 이용한 화장료 조성물의 제조시 매우 유용하게 이용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

나노에멀젼에 있어서, 인지질을 주 계면활성제로 사용하고 리포펩티드계의 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제로 사용하여 하나 이상의 오일 또는 생리활성 유효성분을 입자 내부에 포집시켜 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 인지질은 레시틴 또는 레시틴 유도체임을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 3.

제 2항에 있어서, 상기 레시틴 또는 레시틴 유도체는 식물에서 추출한 레시틴으로 탄소수가 12~24개인 지방산 사슬을 갖는 인지질로서, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨 또는 이들의 혼합물 및 수첨반응에 의해 지방산 사슬의 불포화이중결합을 제거한 수첨 레시틴으로부터 선택한 1종 이상을 것임을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 리포펩티드계의 음이온성 계면활성제가 수르팍틴임을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 나노에멀젼의 제조에 있어서 스테롤 또는 스테롤 유도체를 더욱 첨가하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 나노에멀젼의 제조에 있어서 다가 알콜을 첨가하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 상기 나노에멀젼은 인지질을 나노에멀젼 총 중량에 대하여 0.1~20중량%로 함유하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 8.

제 4항에 있어서, 상기 나노에멀젼은 수르팍틴을 나노에멀젼 총 중량에 대하여 0.005~5중량%로 함유하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼.

청구항 9.

제 1항 내지 8항중 어느 한 항에 의한 나노에멀젼을 함유함을 특징으로 하는 화장료 조성물.

청구항 10.

나노에멀젼의 제조 방법에 있어서, 레시틴 또는 인지질을 주 계면활성제로 사용하고 리포펩티드계의 음이온성 계면활성제를 보조 계면활성제로 사용하여 하나 이상의 오일 또는 생리활성 유효성분을 첨가하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼의 제조방법.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 상기 나노에멀젼의 제조방법이 수성상과 오일상을 20~70°C의 온도에서 교반하여 혼합한 후, 이 혼합물을 500~2500bar의 압력에서 균질화 하여 제조함을 특징으로 하는 나노에멀젼의 제조방법.